

氏 名	伊 藤 義 邦
学位の種類	薬 学 博 士
学位記番号	薬 博 第 170 号
学位授与の日付	昭 和 53 年 9 月 25 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 5 条 第 1 項 該 当
研究科・専攻	薬 学 研 究 科 薬 学 専 攻
学位論文題目	Trilobine. Isotrilobine 及び Obaberine の合成研究

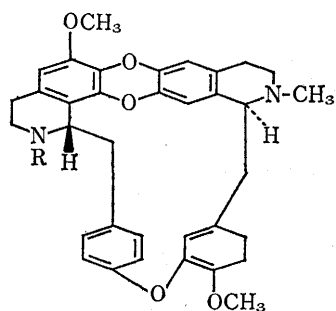
論文調査委員 (主 査) 教 授 犬 伏 康 夫 教 授 井 上 博 之 教 授 藤 田 栄 一

論 文 内 容 の 要 旨

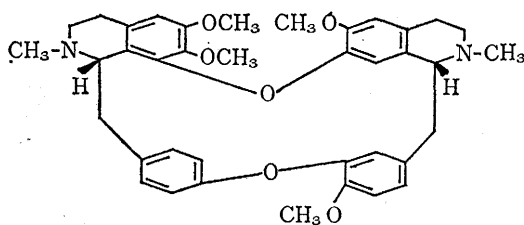
Trilobine (1)はアオツヅラフジ *Cocculus trilobus* Dc, ホウザンツヅラフジ *C. sarmentosus* DIELS, コウシウウヤク *C. laurifolius* Dc などから, また isotrilobine (2)はアオツヅラフジ *C. trilobus* Dc, ホウザンツヅラフジ *C. sarmentosus* DIELS, *Stephania hernandifolia* (WILLD.) WALP. などから単離され, それらの構造は構造研究開始後約40年の歳月を経た1962年に到り, 液体アンモニア中金属ナトリウムによる開裂反応により2個の不整中心の絶対配置を含めて分子内に dibenzo-p-dioxin 核を有する特異な bis-benzylisoquinoline 型塩基であることが解明された。

一方, obaberine (3)はオオバメギ *Berberis Tschonoskiana* REGEL から単離され, その構造は主として液体アンモニア中金属ナトリウムの開裂反応により決定された oxyacanthine 型アルカロイドの代表的なものである。

著者は (S)-N-benzoyl-O-benzyl-8-bromo-N-norarmepavine (4)を共通の出発物質として分子内に3



(1) R=H
(2) R=CH₃

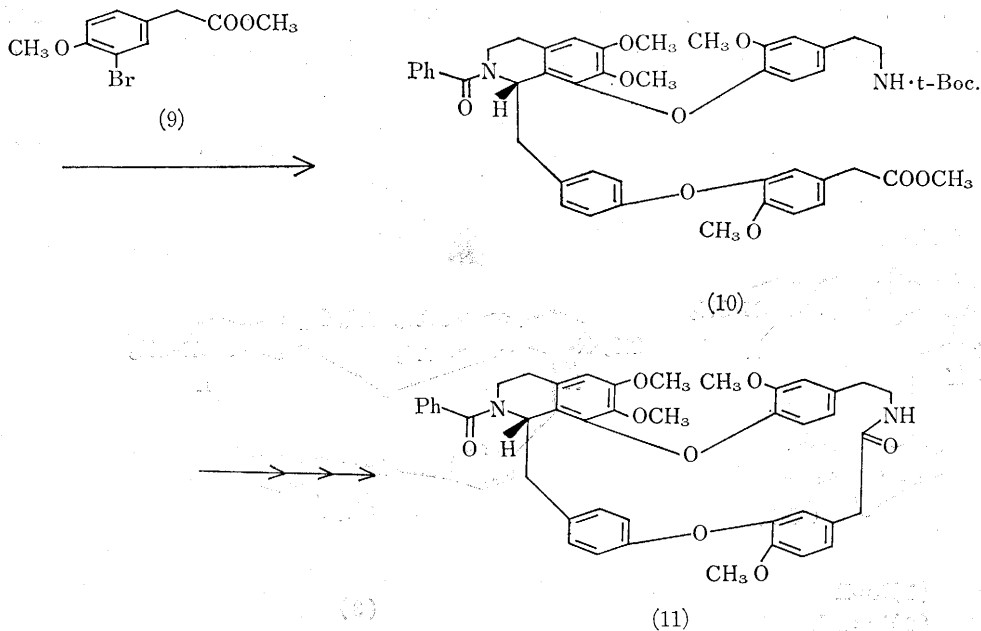
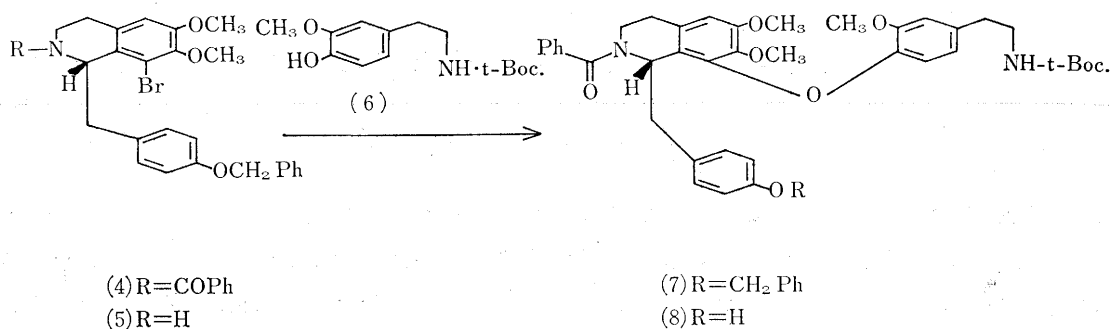


(3)

個の diphenyl ether 結合を有する特異な構造の trilobine (1)及び isotrilocine (2), また oxyacanthine 型塩基の代表的な塩基である obaberine (3)の全合成を完成した。

1) (S)-N-Benzoyl-O-benzyl-8-bromo-N-norarmepavine (4)より Cycloamide (11)の合成

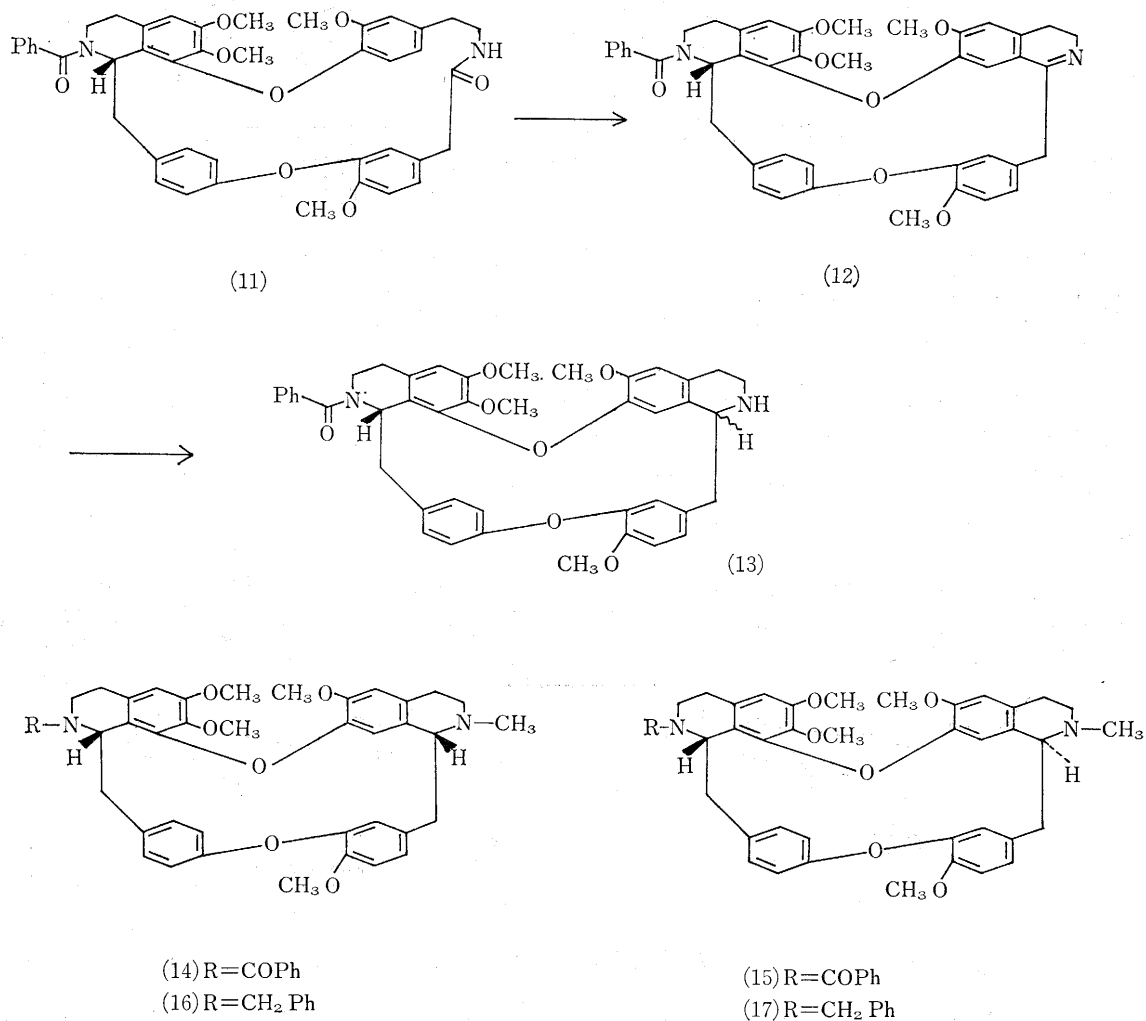
dl-O-Benzyl-8-bromo-N-norarmepavine (5 : dl 体) を N-acetyl-L-leucine により光学分割して (S)-O-benzyl-8-bromo-N-norarmepavine (5)とし, 続いて N-benzoyl 化することにより (S)-N-benzoyl-O-benzyl-8-bromo-N-norarmepavine (4)に誘導した。この armepavine 誘導体(4)と phenethylamine 誘導体(6)との Ullmann 反応で diphenyl ether 体(7)を合成した。次に diphenyl ether 体(7)を debenzoylation して phenol 誘導体(8)としたのち methyl-3-bromo-4-methoxy-phenyl acetate (9)との Ullmann 反応に付して bis-diphenyl-ether 体(10)を得た。bis-diphenyl ether 体(10)より cycloamide (11)



の合成には peptide 合成でしばしば用いられる p-nitrophenyl ester 法を用いた。すなわち, methyl ester (10)を加水分解し, ついで p-nitrophenol によるエステル化を行ない, 更に CF_3COOH による窒素の保護基である t-butoxy-carbonyl 基 (t-Boc) を除去し, pyridine 中にて環化反応に付し cycloamide (11) を合成した。

2) N-Benzyl-dihydroepistephanine-A (16)及び-B antipode (17)の合成

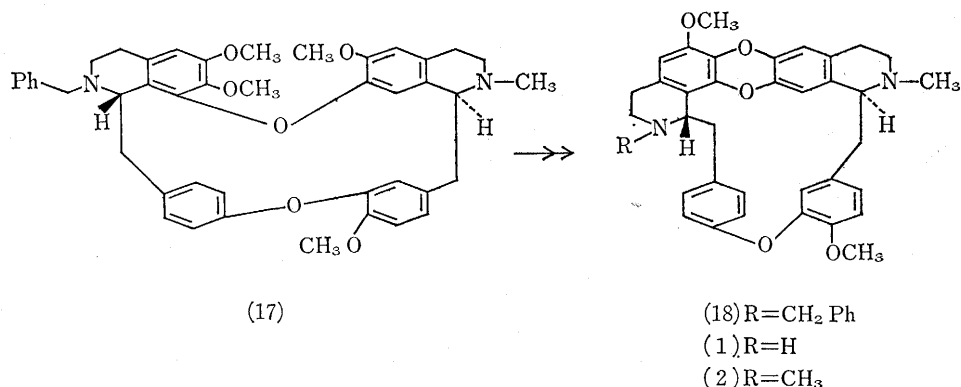
1)で述べた cycloamide (11)から N-benzyl-dihydroepistephanine-A (16)及び-B antipode (17)の合成を行った。すなわち, cycloamide (11)を Bischler-Napieralski 反応に付し 3,4-dihydroisoquinoline 誘導体 (12)とし, 次に本物質を NaBH_4 で還元して amine 体の diastereomeric mixture (13)を得たが, この混合物(13)は分別困難なため直ちにN-メチル化したのち分離精製して(14)及び(15)をほぼ 2 : 5 の割合で単離した。次に(14), (15)はそれぞれ別個に $\text{AlCl}_3\text{-LiAlH}_4$ (1 : 3) で還元を行なって立体配置の確定している N-benzyl-dihydroepistephanine-A (16)及び N-benzyl-dihydroepistephanine-B-antipode (17)に誘導して新たに導



入された不整中心（右側のテトラヒドロイソキノリン骨格部分）の立体配置を確定した。

3) Trilobine (1)及び Isotrilobine (2)の合成

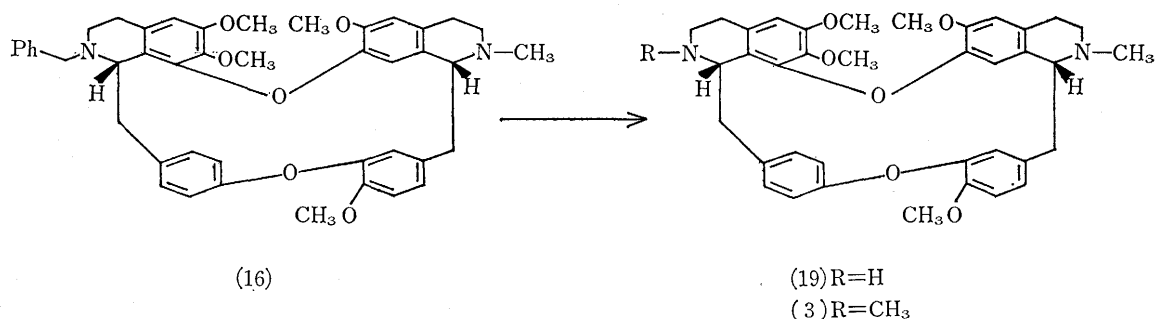
N-Benzylidihydroepistephanine-B antipode (17)より trilobine (1), isotrilobine (2)の合成を行なった。すなわち, N-benzylidihydroepistephanine-B antipode (17)の BBr_3 による O-demethylation, 封管中 0° 飽和の HBr による脱水閉環, CH_3N_2 による methylation を順次行なうことにより dibenzo-p-dioxin 核を有する benzyltrilobine (18)を合成した。最後に酢酸中 Pd-C にて debenzylation を行なうことにより trilobine (1)を合成した。本合成品の機器データは天然 trilobine のそれと完全に一致した。



また trilobine (1)をN-メチル化することにより isotrilobine (2)へ変換できることが知られているので trilobine (1)の全合成の完成が isotrilobine (2)の合成をも意味する。

4) Obaberine (3)の合成

N-Benzylidihydroepistephanine-A (16)より obaberine (3)の合成を行なった。すなわち N-benzylidihydroepistephanine-A (16)を酢酸中 Pd-C にて debenzylation を行ない dihydroepistephanine-A (19)としたのち, formalin- NaBH_4 でN-メチル化を行なうことにより obaberine (3)を合成した。本品の機器データは天然のそれと完全に一致した。



論文審査の結果の要旨

本論文は bisbenzylisoquinoline 型アルカロイドに属する obaberine, trilobine および isotrilobine の

光学活性体の合成に関するものである。

bisbenzylisoquinoline 型アルカロイドの化学構造はほぼ完全に体系づけられ通常分子内の diphenyl ether 結合の数によって分類されている。又、合成に関しても多くの研究が行なわれこれまで diphenyl ether 結合を 1 個又は 2 個を含むアルカロイドの合成が完成されている。trilobine および isotrilobine は特異な dibenzo-p-dioxin 骨格を含む diphenyl ether 結合 3 個を含むアルカロイドでこれまでその合成は完成していない。

著者は trilobine 等の分子の構成単位である適当な置換基を有する benzylisoquinoline 誘導体を先ず合成し光学分割を行ない目標分子の合成に適当な光学異性体を出発原料とし先ず第一段の Ullmann 反応で将来分子の上半部となる amino diphenyl ether 誘導体を合成しついで第二段の Ullmann 反応で目標分子の下半部となる diphenyl ether carboxylic acid 誘導体に延長した。ついでこの amino acid 体を活性エステル法で環状アミド体とし、Bischler-Napieralski 反応で第二の isoquinoline 部を合成しこれを光学分割しそのうち一つの異性体からは obaberine を合成し、他の異性体からは trilobine および isotrilobine を合成した。

以上は天然物合成の分野、特に bisbenzylisoquinoline アルカロイドの合成の分野に新しい知見を加えたものである。

よって、本論文は薬学博士の学位論文として価値あるものと認める。